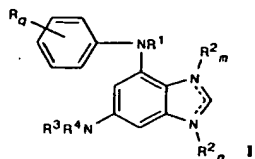


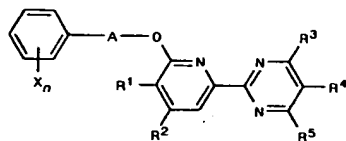
127: 34236n Preparation of 2-amino-6-chloropurine in a new crystalline form. Sakai, Masatoshi; Fujiwara, Masaki; Nakamatsu, Toshio (Sumika Fine Chemicals Co., Ltd., Japan) Eur. Pat. Appl. EP 773,220 (Cl. C07D473/40), 14 May 1997, JP Appl. 95/317,204, 9 Nov 1995; 14 pp. (Eng). Novel bipyrimidal crystals of 2-amino-6-chloropurine (I) showing excellent filtration efficiency and high purity were prepd. from acicular or irregular-shaped I.

127: 34237p Preparation of purine derivatives. Zimmermann, Juerg; Capraro, Hans-Georg; Peterli, Patricia; Furet, Pascal (Novartis AG; Zimmermann, Juerg; Capraro, Hans-Georg; Peterli, Patricia; Furet, Pascal, Switz.) PCT Int. Appl. WO 97 16,452 (Cl. C07D473/16), 9 May 1997, CH Appl. 96/2,213, 10 Sep 1996; 97 pp. (Eng). 2-Amino-



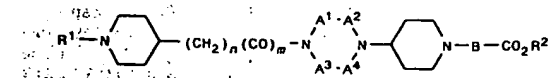
6-anilino-purine derivs. I (R = halo, alkyl, HO, alkanoyloxy, alkoxy, substituted alkoxy, carboxyl, alkoxycarbonyl, carbamoyl, amino, aminosulfonyl, F₃C; R¹ = H, carbamoyl, alkylcarbamoyl; R² = alkyl, Ph, substituted Ph; R³ = H, amino, phenylamino, alkylamino, HO, phenoxy, alkoxy, acyl, carbocyclic radical, or heterocyclic radical; R⁴ = amino, OH, phenoxy, alkoxy, acyl, substituted hydrocarbon radical, carbocyclic radical, or heterocyclic radical; R³R⁴ may form a ring; m and n are 0, 1; q = 1-5) were prepd. These compds. inhibit p34^{cdc2}/cyclin B^{cd13} kinase and can be used for treatment of hyperproliferative diseases, for example tumor diseases (no data). Thus, 2-chloro-6-(3-chlorophenylamino)-9-ethyl-9H-purine, prepd. in two steps from 3-chloroaniline and 2,6-dichloropurine, was treated with ethylenediamine to give 2-(2-aminoethylamino)-6-(3-chlorophenylamino)-9-ethyl-9H-purine.

127: 34238q Preparation of aralkyloxypyridylpyrimidine derivatives as agrochemical fungicides. Umeda, Ten; Onoe, Shinji; Kusunoki, Masayuki; Kutsuma, Seiichi; Noshiro, Yasushi; Ono, Chikako; Watanabe, Yoshihisa; Shimozono, Takuro; Maehara, Shinya; Tachino, Hidehiro (Hokko Chemical Industry Co., Ltd., Japan) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 09,151,184 [97,151,184] (Cl. C07D401/04), 10 Jun 1997, JP Appl. 95/270,651, 26 Sep 1995; 30 pp. (Japan). The title compds. II;



X = halo, lower alkyl, alkoxy, haloalkyl, or alkylamino, NO₂, etc.; A = (un)substituted alkylene; R¹, R² = H, halo, lower alkyl, alkoxy, haloalkyl, or alkylthio, etc.; R³-R⁵ = H, OH, halo, lower alkyl, alkoxy, or alkylamino, etc.; n = 0-5] are prepd. I are useful as agrochem. fungicides. Thus, 6-phenylmethoxy-2-pyridylcarboxamide.HCl was treated with acetylacetone in the presence of K₂CO₃ at 100° for 3 h in DMSO to give 54% I (X = R¹ = R² = R⁴ = H, A = CH₂, R³ = R⁵ = Me) (II). II at 500 ppm showed 100% fungicidal effect for Pyricularia oryzae, Rhizoctonia solani, Erysiphe graminis, Puccinia recondita, Pseudoperonospora cubensis, Phytophthora infestans, and Botrytis cinerea.

127: 34239r Preparation of 4-[4-(4-piperidinylalkyl)-1-piperazinyl]-1-piperidinealkanoic acid derivatives as antagonists of platelet GPIIb/IIIa receptor. Ichihara, Masato; Matsumoto, Yuzo; Akamatsu, Seiji; Kawasaki, Tomihiko; Kakuno, Seiji; Yanagisawa, Isao (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Japan) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 09,110,833 [97,110,833] (Cl. C07D211/58), 28 Apr 1997, Appl. 95/265,426, 13 Oct 1995; 19 pp. (Japan). The title compds. (I; R¹

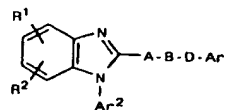


= H, lower alkyl or alkoxycarbonyl; n = 0-5; m = 0, 1; provided that m + n = 1-5; A¹ - A⁴ = CO, CH₂; provided at least two of A¹ - A⁴ = CH₂ and when m = 1, A¹ = A² = CH₂; R² = H, ester residue; B = lower alkyl (alkylene), which inhibit the binding of fibrinogen to platelet glycoprotein GPIIb/IIIa receptors and blood platelet aggregation and show good oral absorbability, are prepd. Thus, tert-Bu 4-(1-piperazinyl)-1-piperidineacetate was condensed with 4-bromomethyl-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidine in the presence of K₂CO₃ in DMF at room temp. overnight followed by deprotection with 4 n HCl in dioxane at room temp. overnight to give 4-[4-(4-piperidinylmethyl)-1-piperazinyl]-1-piperidineacetic acid tetrahydrochloride.

127: 34240j Preparation of 3,6-diamino-2,5-pyrazinedicarbonitrile. Yanagisawa, Atsushi; Takahashi, Hiroshi (Nippon Soda Co., Ltd., Japan) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 09,124,616 [97,124,616] (Cl. C07D241/26), 13 May 1997, Appl. 95/309,973, 2 Nov 1995; 4 pp. (Japan). Characterized is a process for prepn. of the title compds. (I) by reacting HCN with disulfide RSSR (R = aryl, alkyl, alkenyl, aralkyl) in the presence of base and then cyclized under acidic condition. I, useful as intermediates in the prodn. of fluorescence dye, pigment, phototransformation materials, drugs, and pesticides, is prepd. in an industrial manner efficiently and economically. Thus, PhSSPh was reacted with HCN in the presence of Et₃N at 31° for 3 h to give 2,3-diaminopyrazinedicarbonitrile and then treated with CF₃CO₂H for 3 h to give I.

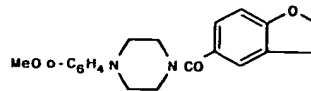
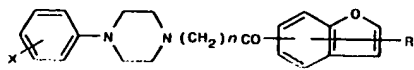
127: 34241k Preparation of 1,2-diformylhexahydropyridazine and hexahydropyridazine. Ota, Chikako (Mitsubishi Chemical Industries Ltd., Japan) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 09,124,610 [97,124,610] (Cl. C07D237/04), 13 May 1997, Appl. 95/287,243, 6 Nov 1995; 4 pp. (Japan). Characterized is a process for prepn. of 1,2-diformylhexahydropyridazine (I) by cyclocondensation of X¹(CH₂)_nX² (X¹, X² = halo) with (NHCHO)₂. Process for deformation of I to produce hexahydropyridazine (II), which is useful as intermediates for herbicides, is also claimed. This process produces II in an industrial manner efficiently and economically. Thus, (NHCHO)₂ was refluxed with Br(CH₂)₄Br in the presence of K₂CO₃ in MeCN to give 91% I, which was treated with HCl gas in MeOH to give 88% II.

127: 34242m Preparation of 1-phenyl- or 1-benzylbenzimidazole derivatives as allergy inhibitors. Tanigawa, Keizo; Kamikawaji, Masumasa; Hirotsuka, Mitsuaki; Iwama, Takehisa; Yamamoto, Akiko (Nissan Chemical Industries, Ltd., Japan) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 09,124,609 [97,124,609] (Cl. C07D235/14), 13 May 1997, Appl. 95/288,779, 7 Nov 1995; 68 pp. (Japan). The title compds. II; A = C₁₋₂



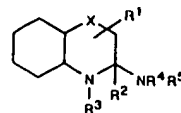
alkylene optionally substituted by C₁₋₄ alkyl or O; B = NR³, NR³. CONR⁴, NR³NR⁴, NR³NR⁴CONR⁵, 1,4-piperazinediyl, N(CH₂CH₂)₂NCONR³, NR³CH₂CH₂NR⁴, NR³(CH₂)₃NR⁴; R³ - R⁵ = H, C₁₋₄ alkyl; D = C₁₋₂ alkylene or C₂₋₃ alkyleneoxy optionally substituted by C₁₋₄ alkyl or O; Ar¹ = (un)substituted Ph, naphthyl; Ar² = (un)substituted Ph, CH₂Ph, or CHPh₂; R¹, R² = H, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, which possesses substance P antagonism activities and/or antihistaminic activity, are prepd. Thus, 300 mg 1-(4-fluorobenzyl)-2-(1-piperazinylmethyl)benzimidazole was alkylated by 180 mg 2-chlorobenzyl chloride in the presence of K₂CO₃ in DMF at 60° overnight to give 300 mg I (A-B-D-Ar¹ = Q, Ar² = 4-fluorobenzyl, R¹ = R² = H) (II). II and I (A-B-D-Ar¹ = Q¹, Ar² = Ph, R¹ = R² = H) in vitro showed IC₅₀ of 1.6 and 0.45 μM, resp., for inhibiting substance P-induced contraction of guinea pig ileum and IC₅₀ of 0.058 and 1.1 μM, resp., for inhibiting histamine-induced contraction of guinea pig ileum.

127: 34243n Preparation of benzofuran derivatives as antihypertensive agents. Takashima, Junko (Shensi Research Institute of Pharmacology; Mitsubishi Chemical Co., Ltd., Peop. Rep. China) Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 09,124,631 [97,124,631] (Cl. C07D307/79), 13 May 1997, Appl. 94/11,935, 3 Feb 1994; 14 pp. (Japan). The title



compds. II; R¹ = H, halo, C₁₋₆ alkyl, etc.; X = H, halo, C₁₋₆ alkyl or alkoxy; n = 0-10] are prepd. I, possessing lipid lowering activity, are useful for prevention and treatment of angina pectoris, myocardial infarction, heart failure, and related diseases. Thus, 5-benzofurancarboxylic acid was treated with SOCl₂ and then reacted with 1-(2-methoxyphenyl)piperazine to give 86% the title compd. (II). II at 100 mg/kg showed 51% total cholesterol (TC) rise inhibitory activity when tested on hamsters p.o.

127: 34244p Cyclic amidine analogs as inhibitors of nitric oxide synthase. Guthikonda, Ravindra N.; Grant, Stephan K.; Maccoss, Malcolm; Shah, Shrenik K.; Shankaran, Kothandaraman; Caldwell, Charles G.; Durette, Philippe L. (Merck and Co., Inc., USA) U.S. US 5,629,322 (Cl. 514-313; A61K31/47), 13 May 1997, US Appl. 339,607, 15 Nov 1994; 37 pp. Cont.-in-part of U.S. Ser. No. 339,607, abandoned. (Eng). Cyclic



amidines I [X = (un)substituted CH₂, NH, O, S, SO, SO₂; R¹ = H, alkoxy, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfonyl, alkylamino, acyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, heterocyclic, aryl, oxo, (un)substituted CO₂H, OH; R² = H; R³-R⁵ = H, (un)substituted alkyl an, CONH₂, CSNH₂, CO₂H, acyl, Ph, cyclohexyl; R²R³, R²R⁴ = bond] and pharmaceutically acceptable salts thereof are useful in the treatment of nitric oxide synthase mediated diseases and disorders, including neurodegenerative disorders, disorders of gastrointestinal motility and inflammation. Thus, 3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-quinolinone was reduced to the decahydro deriv. which was converted to trans-decahydro-2-iminoquinoline-HCl. This compd. had an IC₅₀ for nitric oxide synthase inhibition of ≤ 1 μM.

127: 34245q Preparation of 1-(1,2-disubstituted piperidinyl)-

Janssens, Fr
ique Louis N
broeck, Yve
Frans Eduar
Nestor Ghisl
Emiel Maria
9 May 1997

compds. II;
NR³; X = a
Ar¹, Ar², C₁
optionally s
substituent
alkyl; L =
Het¹, Het²
the pharma
useful as su
reaction of
{2-[(3,4-d
phenyl)-1-
44% II whi
relaxation
127: 3424
elastase in
ner, Freder
Raymond;
(Cl. C07D4
(Eng). Ch

oxoazetidi
azetidinon
of a catal
based pro
followed t
activity, i
inflamma
rheumato
127: 342
mo)pipe
like rec
Street, Le
Stuart; f
Appl. W
22 Nov 1
E = a ch
= N, CH;
CH₂C(Y)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-124631

(43) 公開日 平成9年(1997)5月13日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 307/79			C 0 7 D 307/79	
A 6 1 K 31/495	ABN		A 6 1 K 31/495	ABN
	ABS			ABS
	ABU			ABU
	ADN			ADN

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-11935	(71) 出願人	592043942 陝西省中医薬研究院 中華人民共和国陝西省西安市蓮湖区西華門 20号
(22) 出願日	平成6年(1994)2月3日	(71) 出願人	000005968 三菱化学株式会社 東京都千代田区丸の内二丁目5番2号
		(72) 発明者	高嶋 純子 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地三菱 化成株式会社総合研究所内
		(74) 代理人	弁理士 遠山 勉 (外2名)
		最終頁に続く	

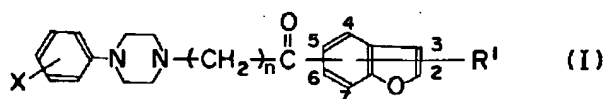
(54) 【発明の名称】 ベンゾフラン誘導体及びそれを含む医薬組成物

(57) 【要約】

【目的】 新規なベンゾフラン誘導体及びこの誘導体を有効成分として含む医薬組成物、特に高脂質低下性抗高血圧剤を提供する。

【構成】 一般式 (I) で示されるベンゾフラン誘導体及びその薬学的に許容される塩を医薬組成物の有効成分とする。

【化1】

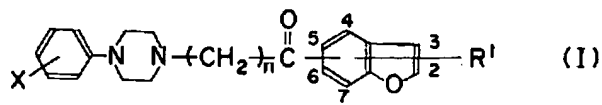


(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁~C₆のアルキル基、又はN'-C₁~C₆アルキルカルボヒドロソノメチル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、C₁

~C₆のアルキル基、又はC₁~C₆のアルコキシ基を表し、またnは0~10の整数を表す。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式（I）で示されるベンゾフラン誘



（式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はN'-C₁～C₆アルキルカルボヒドラゾノメチル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はC₁～C₆のアルコキシ基を表し、またnは0～10の整数を表す。）

【請求項2】 R¹がベンゾフラン環の4-、5-、6-、又は7-位に置換し、水素原子、ハロゲン原子、又はC₁～C₆のアルキル基を表すことを特徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R¹がベンゾフラン環の2-又は3-位に置換し、N'-C₁～C₆アルキルカルボヒドラゾノメチル基を表すことを特徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項4】 R¹がベンゾフラン環の2-位に置換していることを特徴とする請求項3記載の化合物。

【請求項5】 nが0～2の整数を表すことを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】 nが0又は2であることを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】 請求項1に記載の一般式（I）で示されるベンゾフラン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む医薬組成物。

【請求項8】 医薬組成物が脂質低下性抗高血圧剤として使用される請求項7の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なベンゾフラン誘導体、及びそれを含む医薬組成物、詳しくは脂質低下性抗高血圧剤に関する。

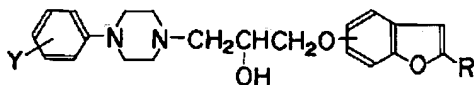
【0002】

【従来の技術】ベンゾフラン誘導体を有効成分とする循環器用医薬の開発は、従来より種々行われている。その中でも、4-フェニルピペラジニル基を有するベンゾフラン誘導体系抗高血圧剤（降圧剤）に関しては、いくつかの報告がある。

【0003】例えば、特開昭60-202872号、特開昭61-218582号等には、α-遮断作用及びCa拮抗作用を有する抗高血圧剤として下記化2の一般式で示されるベンゾフラン誘導体が記載されている。

【0004】

【化2】



【0005】（式中、Rはアセチル基、カルバモイル

基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、又は1-ヒドロキシエチル基を表し、Yは水素原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、又はハロゲン原子を表す。）

【化1】

また特開昭64-70480号にも4-フェニルピペラジニル基を有するケリノン誘導体を含むベンゾフラン誘導体がCa拮抗作用を有する抗高血圧剤として記載されている。

【0006】高血圧は、循環系疾病の重要な危険因子であるが、現在、例えば上記のような種々の抗高血圧剤の開発により、高血圧患者の血圧を下げることは比較的容易になっている。しかし、抗高血圧剤の投与を行っても、心筋梗塞や突然死に至る率はあまり改善されていないのが現状である。

【0007】従ってこれらの率を改善できる抗高血圧剤の開発が待たれていた。一方、本発明化合物に類似した化合物としては、例えば中枢作用を有する物質として、Indian J. Chem., Sect. B, 28B(5), 385(1989)又はActa. Pol. Pharm., 44(6), 497(1987)にベンゾフラン環の2-又は3-位、即ちフラン環側にω-(4-フェニルピペラジニル)アシル側鎖を有する化合物がいくつか知られているが、4-、5-、6-、又は7-位、即ちベンゼン環側にω-(4-フェニルピペラジニル)アシル側鎖を有する化合物は知られていない。

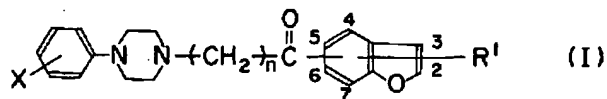
【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記観点からなされたものであり、心筋梗塞や突然死に至る率を改善し得る医薬、特に抗高血圧剤として有効に利用可能な、ベンゼン環側にω-(4-フェニルピペラジニル)アシル側鎖を有する新規なベンゾフラン誘導体を提供することを課題とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは心筋梗塞や突然死に至る率を改善するには脂質低下作用を併せ持った抗高血圧剤の開発が必要であることに注目し、従来より抗高血圧剤として知られているベンゾフラン誘導体について改良研究を重ねた結果、ベンゾフラン環のベンゼン環側、即ち4-、5-、6-、又は7-位にω-(4-フェニルピペラジニル)アシル側鎖を有する新規なベンゾフラン誘導体が、従来の例えばベンゾフラン環のフラン環側、即ち2-又は3-位にω-(4-フェニルピペラジニル)アシル側鎖を有するベンゾフラン誘導体系抗高血圧剤には全く見られなかった脂質低下作用を併せ持つことを見出し、本発明を完成した。

【0010】即ち本発明は、下記一般式 (I) で示されるベンゾフラン誘導体及びその薬学的に許容される塩を提供するものである。



【0012】(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はN' - C₁～C₆アルキルカルボヒドロゾノメチル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はC₁～C₆のアルコキシ基を表し、またnは0～10の整数を表す。)

本発明はまた、前記一般式 (I) で示されるベンゾフラン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含む、特に脂質低下性抗高血圧剤として有用な医薬組成物を提供するものである。

【0013】以下、本発明を詳細に説明する。本発明のベンゾフラン誘導体は上記一般式 (I) で示される化合物であるが、一般式 (I) の置換基R¹；Xが結合する基等の詳細は次の通りである。

【0014】<置換基R¹について>R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はN' - C₁～C₆アルキルカルボヒドロゾノメチル基を表すが、中でも水素原子、ハロゲン原子、又はN' - C₁～C₆アルキルカルボヒドロゾノメチル基が好ましい。

【0015】なお、R¹が水素原子、ハロゲン原子、又はC₁～C₆のアルキル基である場合は、ベンゾフラン環のベンゼン環側、つまりベンゾフラン環の4-、5-、6-、又は7-位に置換していることが好ましい。また、R¹がN' - C₁～C₆アルキルカルボヒドロゾノメチル基 [-CH=NNH-COR² (R²はC₁～C₆のアルキル基)] で示される。] である場合はベンゾフラン環のフラン環側、つまりベンゾフラン環の2-又は3-位に置換していることが好ましく、更に、ベンゾフラン環の2-位に置換していることがより好ましい。

【0016】R¹がハロゲン原子である場合、ハロゲン原子としては塩素原子、臭素原子、又は弗素原子のいずれでもよいが、中でも塩素原子が好ましい。R¹がC¹～C⁶のアルキル基である場合、このアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が挙げられる。

【0017】R¹がN' - C₁～C₆アルキルカルボヒドロゾノメチル基である場合、このC₁～C₆のアルキル基としては、R¹の場合と同様、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が挙げられる。

【0018】<置換基Xについて>Xがハロゲン原子で

【0011】
【化3】

ある場合、ハロゲン原子としては塩素原子、臭素原子、又は弗素原子のいずれでもよいが、中でも塩素原子が好ましい。

【0019】XがC₁～C₆のアルキル基である場合、このアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が挙げられる。

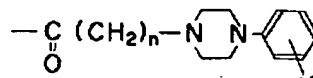
【0020】XがC₁～C₆のアルコキシ基である場合、このC₁～C₆アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペントキシ基、n-ヘキソキシ基等が挙げられる。

【0021】またXは、ピペラジニル基に対してo-、m-、又はp-位のいずれに置換していてもよいが、中でもo-位に置換していることが好ましい。nは0～10の整数であるが、好ましくは0、1又は2、更に好ましくは0又は2である。

【0022】なお、Xが結合する置換基、即ち下記化4のピペラジニルカルボニル基は、ベンゾフラン環の4-、5-、6-、又は7-位のいずれの位置に置換していてもよいが、中でも5-位又は7-位に置換していることが好ましい。

【0023】

【化4】



【0024】本発明において、一般式 (I) で示されるベンゾフラン誘導体の塩は、医薬として許容し得る鉱酸又は有機酸の塩であり、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、蔞酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、乳酸塩等が挙げられる。

【0025】本発明の一般式 (I) で示されるベンゾフラン誘導体は、例えば次のような方法A～Dで製造することができる。なお、各方法には、反応に直接関与する反応剤の使用量については特に説明していないが、いずれも化学量論量である。

【0026】<一般式 (I) の化合物の製造方法>

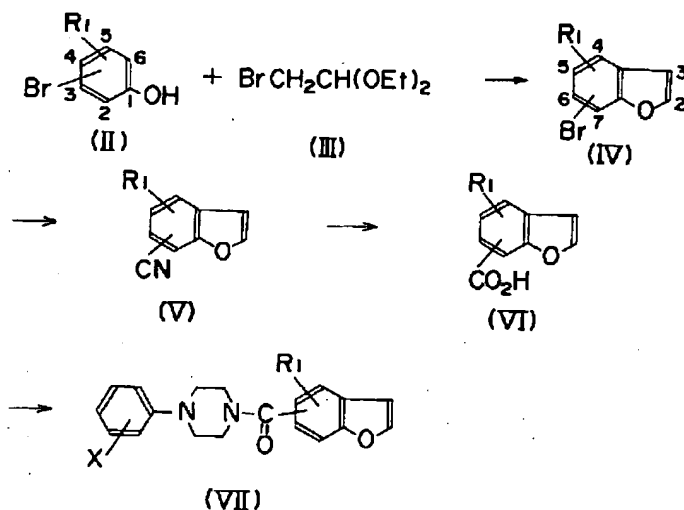
(1) 方法A：この方法は下記化5に示されるように、プロモフェノール (II) とプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール (III) とをアルカリ条件下で反応さ

せ、この反応物を環化してブロモベンゾフラン (IV) とし、このブロモベンゾフランのブロモ基をシアノ基に変換してシアノベンゾフラン (V) とし、次いでこれを加水分解してカルボン酸 (VI) とし、最後にこのカルボン

酸をN-フェニルピペラジンと縮合させて目的化合物 (VII) を得る方法である。

【0027】

【化5】



【0028】(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、又はC₁~C₆のアルキル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、C₁~C₆のアルキル基、又はC₁~C₆のアルコキシ基を表す。)

この方法では、まずブロモベンゾフラン (IV) は次の2つの段階を経て製造される。

【0029】第一段階では、プロモフェノール (II) をプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール (III) と反応させてアセタール化する。この反応は、通常、有機溶媒中、塩基の存在下に行われる。ここで使用される塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン等が挙げられる。また、有機溶媒としては、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチルエチルケトン、エタノール等が挙げられる。

【0030】第一段階の反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から還流までの任意の温度で15分~24時間程度反応させればよい。この反応生成物は、通常、処理手段、例えば溶媒による抽出、クロマトグラフィーによる分離、結晶化、蒸留等を行って単離又は精製した後、次の反応に使用する。なお、特に記載しないが、以下の工程又は段階で得られる反応生成物は同様な処理手段で単離又は精製するものとする(方法B~Dについても同様)。

【0031】第二段階では、得られた反応生成物(アセタール)を適当な有機溶媒中又はニートで、酸触媒の存在下、環化する。有機溶媒としては、通常、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等が使用される。

【0032】第二段階の反応温度及び反応時間は特に制

限されず、通常、氷冷から300℃までの任意の温度で15分~24時間程度反応させればよい。次にシアノベンゾフラン (V) は、このブロモベンゾフラン (IV) と金属シアン化合物とを適当な有機溶媒中又はニートで反応させて得られる。ここで金属シアン化合物としては、例えばシアン化カリウム、シアン化ナトリウム、シアン化銅等が挙げられるが、中でもシアン化銅が好ましい。有機溶媒としては、例えばピリジン、キノリン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホリアミド (HMPA) 等が使用できる。

【0033】この工程での反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から300℃までの任意の温度で15分~24時間程度反応させればよい。次に、カルボン酸 (VI) は、このシアノベンゾフラン (V) を酸又はアルカリで加水分解して得られる。ここで使用される酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、酢酸、蟻酸等が、またアルカリとしては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等が挙げられる。これらの酸又はアルカリは水、低級アルコール(メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノール等)、ジオキサン、テトラヒドロフラン、有機酸(但し、酸加水分解の場合、例えばカルボン酸、スルホン酸等)及びそれらの混合物等の溶媒に溶解して使用する。

【0034】この工程での反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から還流までの任意の温度で15分~24時間程度反応させればよい。最後の目的化合物である4-フェニルピペラジニルカルボニルベンゾフラン (VII) は、このカルボン酸 (VI) とN-フェニルピペラジンとを縮合させて得られる。

【0035】この縮合反応は、カルボン酸 (VI) をいっ

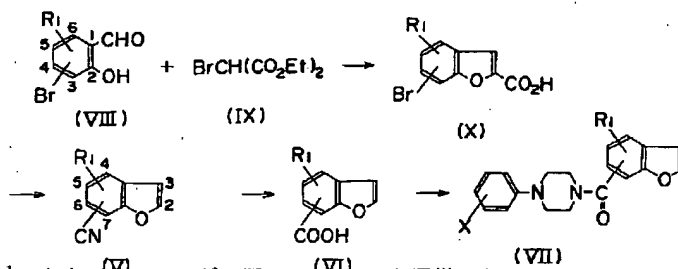
たん酸塩化物、酸無水物、エステル、アミド等のカルボン酸誘導体から、アミンと反応させるか、或は直接アミンと脱水反応させることにより、行われる。

【0036】(2) 方法B: この方法は下記化6に示されるように、プロモサリチルアルデヒド (VIII) とジエチルプロモマロネート (IX) とをアルカリ条件下で反応させ、次いで加水分解してプロモベンゾフランカルボン

酸 (X) を得た後、このカルボン酸のプロモ基をシアノ基に変換し、更に脱炭酸してシアノ化合物 (XI) とし、次にこれを方法Aの最終工程と同様な方法で、方法Aと同じ目的化合物 (VII) を得る方法である。

【0037】

【化6】



【0038】(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、又は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、又は $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基を表す。)

この方法では、まずカルボン酸 (X) はプロモサリチルアルデヒド (VIII) とジエチルプロモマロネート (IX) とを通常、有機溶媒中、塩基の存在下に反応させた後、この反応物 (カルボン酸エステル) を加水分解して得られる。ここで使用される塩基、有機溶媒、及び反応条件は方法Aにおける最初の工程 (プロモベンゾフラン (I) の製造工程) の第一段階 (プロモフェノールとプロモアセトアルデヒドジエチルエーテルとの反応) と同じでよい。

【0039】次に、このカルボン酸エステルを酸又はアルカリで加水分解してカルボン酸 (X) とする。この加水分解反応で使用される酸又はアルカリ、溶媒、及び反応条件は前記方法Aの加水分解反応の場合と同様でよい。

【0040】次にシアノベンゾフラン (V) は、このプロモベンゾフランカルボン酸 (X) を前記方法Aのプロモ体 (IV) からシアノ体 (V) への変換反応と同様な方法で製造することができる。但し、方法Bの場合の変換反応では同時に脱炭酸反応が起こり、目的のシアノ体 (V) が得られる。方法Bの変換反応で使用される金属シアノ化合物、有機溶媒、及び反応条件は方法Aの場合

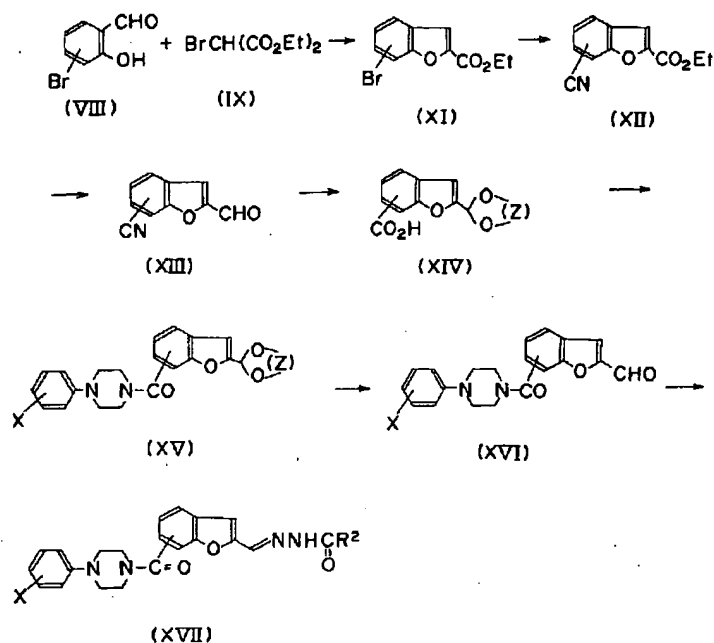
と同様でよい。

【0041】最終目的化合物 (VII) を得るまでのその後の工程は、方法Aのシアノベンゾフラン (V) の加水分解反応によるベンゾフランカルボン酸 (VI) の製造工程及びこのカルボン酸 (VI) とN-フェニルピペラジンの縮合反応による4-フェニルピペラジニルカルボニルベンゾフラン (VII) の製造工程と同様な方法で行なわれる。

【0042】(3) 方法C: この方法は下記化7に示されるように、プロモサリチルアルデヒド (VIII) とジエチルプロモマロネート (IX) とをアルカリ条件下で反応させ、得られたベンゾフラン-2-カルボン酸エチル (XI) のプロモ基をシアノ基に変換してシアノ化合物 (XII) とし、この化合物の2-位のカルボン酸エステルを2-アルデヒド体 (XIII) に誘導し、次いでエチレングリコール等でアセタール化してアセタール体 (XIV) としてから、シアノ基を加水分解してカルボン酸 (XV) とし、これをN-フェニルピペラジンでアミド化してアミド体 (XVI) とし、次いでこのアミド体のアセタール基を加水分解してアルデヒド体 (XVII) とした後、適当なヒドラジン化合物で目的化合物のヒドラジド (XVIII) を得る方法である。

【0043】

【化7】



【0044】(式中、 R^2 は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、又は $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基を表し、またZは各々置換してもよいエチレン又はプロピレン鎖を表す。)

この方法で第一工程の環化及び加水分解は、方法Bの第一工程(プロモベンゾフランカルボン酸(X)の製造工程)と同様な方法で行うことができる。また第二工程のシアノ化は、方法A及びBで述べたプロモ基のシアノ基への変換工程と同様な方法で行うことができる。

【0045】こうして得られた2-カルボン酸エステル(XII)は、下記のような通常の方法で2-アルデヒド体(XIII)に誘導することができる。例えば、エステル(XII)を、① 金属水素化物で金属アルコキシドに還元した後、加水分解して直接アルデヒド(XIII)とするか、② いったん金属水素化物でアルコールに還元した後、アルデヒド(XIII)に酸化するか、或は③ カルボン酸に加水分解してから、金属水素化物でアルコールに還元し、更にアルデヒド(XIII)に酸化することができる。ここで使用される金属水素化物としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、トリメトキシ水素化アルミニウムリチウム、トリエトキシ水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウム等が挙げられる。これらの金属水素化物は、テトロヒドロフランのような有機溶媒中で使用することができる。なお、③の方法のように、カルボン酸をアルコールに還元する方法では、テトロヒドロフラン中で水素化アルミニウムリチウムを使用することが好ましい。また③の方法のようにカルボン酸を経由する方法では、カルボン酸を混合酸無水物に誘導してから、アルコールに還元すると、有利な場合がある。

【0046】また加水分解は、方法Bにおけるカルボン

酸エステルの加水分解工程と同様な方法で行うことができる。また酸化工程で使用される酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロム酸、有機過氧化物、DMSO(ジメチルスルホキシド)等が挙げられる。

【0047】次の第四工程はこうして得られた2-アルデヒド体(XIII)のアルデヒド基を環状アセタール(XIV)に誘導、保護した後、シアノ基を加水分解する工程である。

【0048】アルデヒド基をアセタール化する第一段階は、通常有機溶媒中、酸触媒及びジオールの存在下に行われる。ここで使用される酸触媒としては、例えばp-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、蟻酸、酢酸、陽イオン交換樹脂等が挙げられる。ジオールとしては、例えばグリセロール、1,3-プロパンジオール、2,2-ジ等が挙げられる。また有機溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム等が挙げられる。

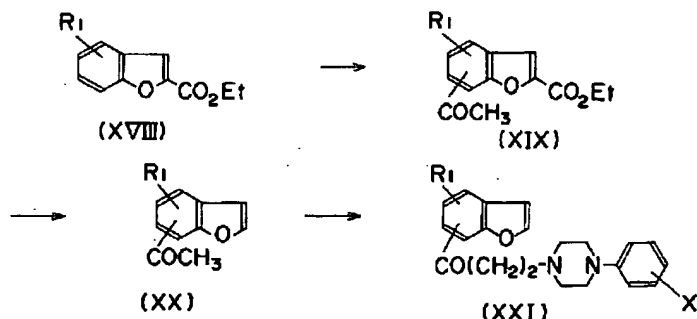
【0049】この第一段階(アセタール化)の反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から還流までの任意の温度で15分~24時間程度反応させればよい。次のアセタールを加水分解する第二段階は、通常、溶媒中、酸触媒の存在下で行われる。ここで使用される酸触媒としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、酢酸、蟻酸、蔞酸等が挙げられる。また溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、プロパノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン等が使用できる。

【0050】第五工程はアミド(XV)のアセタールを加水分解してアルデヒド(XVI)に戻す工程である。この工程は、前の工程の第二段階の加水分解と同じ方法で行われる。

【0051】最後の工程は有機溶媒中でアルデヒド (XV I) にアルキル置換アシルヒドラジンと反応させてアシルヒドラジン (XVII) を得る工程である。ここで使用される有機溶媒としては、例えば酢酸、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン等が挙げられる。

【0052】この工程での反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から還流までの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。

【0053】(4) 方法D: この方法は下記化8に示さ



【0055】(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、又はC₁～C₆のアルキル基を表し、Xは水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基、又はC₁～C₆のアルコキシ基を表す。)

この方法で、第一工程のアシル化は、通常、有機溶媒中、酸触媒の存在下、2-エトキシカルボニルベンゾフラン誘導体 (XVIII) と酸塩化物又は酸無水物とのフリーデルクラフツ反応によって行われる。ここで使用される酸触媒としては、例えば塩化アルミニウム、塩化鉄、三塩化チタン、塩化錫、塩化亜鉛、弗化水素、硫酸、ポリリン酸等が挙げられる。有機溶媒としては、例えばニトロベンゼン、二硫化炭素、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等が挙げられる。

【0056】第一工程の反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から還流までの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。次にこうして得られたアシル体 (XIX) のカルボン酸エステルは加水分解した後、脱炭酸して相当するアシル体 (XX) とする。この工程の加水分解は、方法Aの加水分解工程 (シアノベンゾフラン (V) を加水分解してベンゾフランカルボン酸 (VI) を製造する工程) と同様な方法で行うことができる。引続き、得られたカルボン酸を通常、有機溶媒中、銅触媒の存在下で脱炭酸する。ここで使用される有機溶媒としては、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、キノリン等が挙げられる。脱炭酸段階の反応温度は、常温を越える高温が好ましく、特に加熱還流温度が好ましい。この場合の反応時間は特に制限されないが、通常15分～24時間程度である。

【0057】最後に、このアシル体 (XX) を通常マンニッヒ反応条件下、溶媒中でN-フェニルピペラジンとホ

れるように、2-エトキシカルボニルベンゾフラン誘導体 (XVIII) をアシル化して相当するアシル体 (XIX) とし、このアシル体の2-位のエステルを加水分解した後、脱炭酸してアシル体 (XX) とし、最後にこのアシル体 (XX) をN-フェニルピペラジン及びホルムアルデヒド (又はパラホルムアルデヒド) とマンニッヒ反応させて目的化合物 (XXI) を製造する方法である。

【0054】

【化8】

ルムアルデヒド又はパラホルムアルデヒドと反応させて目的化合物 (XXI) を製造する。ここで使用される溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、n-プロパノール、n-ブタノール、ジオキサン等が挙げられる。このマンニッヒ反応の反応温度及び反応時間は特に制限されず、通常、氷冷から還流までの任意の温度で15分～24時間程度反応させればよい。

【0058】以上のようにして製造される本発明のベンゾフラン誘導体はいずれも新規化合物で、後述する薬理作用により優れた抗高血圧作用と共に脂質低下作用を有し、従って新規な脂質低下性抗高血圧剤として有用である。

【0059】本発明の化合物を医薬として使用する際は、通常の製剤担体と共にこの化合物を投与方法に応じた製剤とすることができる。例えば、経口投与では錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等の形態に調剤される。経口投与用固形製剤を調製する際は、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、崩壊剤等を使用することができる。賦形剤としては、例えば乳糖、デンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース (CMC)、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。結合剤としては、例えばポリビニルアルコール (PVA)、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、アラビアゴム、シェラック、白糖等がある。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク等が挙げられる。着色剤としては、例えば食用黄色4号アルミニウムレーキ (タートラジン) 等がある。また崩壊剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デンプン類等が挙げられる。

なお錠剤として使用する場合は、浸漬、スプレー、塗布等、周知の方法で本発明の化合物をコーティングしてもよい。また液状製剤は、水性又は油性の懸濁液、溶液、シロップ、エリキシル剤等であつてよく、常法に従つて調製される。注射剤の場合は、本発明化合物にpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、等張剤、局所麻酔剤等を添加し、常法に従つて皮下、筋肉内、静脈内用注射剤を調製することができる。坐薬の場合は、基剤として、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセリド、ウイテプゾール（ダイナマイトノーベル社の登録商標）等の油脂が使用できる。

【0060】 こうして調製される製剤の投与量は患者の症状、体重、年齢等によって異なり、一概に決められないが、成人の場合で通常1日当り本発明化合物が約10～2000mgの範囲になる量が好ましい。またこの場合、通常1日当り1～4回に分けて投与することが好ましい。

【0061】

【実施例】 以下に本発明化合物である一般式（I）のベンゾフラン誘導体の製造方法及びこの化合物を含む脂質低下性抗高血圧剤を実施例によって更に詳しく説明する。

【0062】

【実施例1】 5-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフラン（化合物1）の製造

【0063】（1）5-ブロモベンゾフランの製造
5-ブロモフェノール35.0g及びブロモエチルアセタール40.0gをN,N-ジメチルホルムアミド100mlに溶解した溶液を水素化ナトリウム8.9gのN,N-ジメチルホルムアミド100mlの懸濁液中に氷冷下で適下した。得られた反応液を6時間加熱還流した後、室温まで冷却し、水を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣にポリリン酸45g及びベンゼン500mlを加え、2時間加熱還流した。得られた反応液を室温に冷却した後、上清をデカントして取り、残渣をn-ヘキサンで洗浄して上清と合わせ、減圧留去した。残渣をn-ヘキサンを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-ブロモベンゾフラン28.0g（収率70%）を油状物として得た。

【0064】 NMR δ (CDCl₃) : 6.72(1H, dd), 7.24(1H, dd), 7.42(1H, d), 7.57(1H, d), 7.63(1H, d)

【0065】（2）5-シアノベンゾフランの製造
前記（1）で得られた5-ブロモベンゾフラン18.0g及びシアニ化銅9.6gをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解した溶液を6時間還流した。得られた反応液を室温まで冷却した後、水を加え、析出した固

体を濾取し、水洗した。この固体に水30ml及びエチレンジアミン18mlを加え、水層をクロロホルムで3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をn-ヘキサン～酢酸エチル混合溶媒（容量比で10:1）を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。次いで目的物を含む画分を減圧濃縮し、析出する結晶として5-シアノベンゾフラン9.1g（収率72%）を得た。

【0066】 融点: 87～88℃

NMR δ (CDCl₃) : 6.72-6.73(1H, dd), 7.26(2H, s), 7.42(1H, d), 7.96(1H, d)

【0067】（3）5-ベンゾフランカルボン酸の製造
前記（2）で得られた5-シアノベンゾフラン13.0gと水酸化カリウム12.0gとの混合物にエチレングリコール100ml及び水100mlを加え、2時間加熱還流した。得られた反応液を室温まで冷却した後、濃塩酸で酸性にし、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して5-ベンゾフランカルボン酸の結晶13.5g（収率91%）を得た。

【0068】 融点: 168～172℃

NMR δ (CDCl₃) : 6.88(1H, d), 7.57(1H, d), 7.71(1H, d), 8.10(1H, d), 8.45(1H, d)

【0069】（4）5-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフランの製造
前記（3）で得られた5-ベンゾフランカルボン酸2.0gを1,2-ジクロロエタン10mlに懸濁させた懸濁液にN,N-ジメチルホルムアミド0.1ml及びチオニルクロライド1.8gを加え、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジクロロメタンを加えて溶液とし、この溶液を1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン2.8g及びトリエチルアミン1.6gをジクロロメタン10mlに溶解した溶液に氷冷下に適下し、室温で1時間攪拌した。得られた反応液に水を加え、これを酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をn-ヘキサン～酢酸エチル混合溶媒（容量比で2:1）を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、前記n-ヘキサン～酢酸エチル混合溶媒から再結晶して5-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフラン3.5g（収率86%）を得た。

【0070】 融点: 121～124℃

NMR δ (CDCl₃) : 3.08(4H, br s), 3.69(2H, br s), 3.87(3H, s), 4.00(2H, br s), 6.81(1H, d), 6.81-6.92(3H, m), 6.92-6.94(1H, m), 7.37(1

H, d), 7.42 (1H, d), 7.72 (1H, d)

【0071】

【実施例2】 5-(4-フェニルピペラジニルカルボニル) ベンゾフラン (化合物2)・塩酸塩の製造

5-ベンゾフランカルボン酸を600mgと、1-(2-メトキシフェニル) ピペラジン2.8gの代わりに1-フェニルピペラジン540mgとを用いて実施例1の(4)と同様な方法で5-(4-フェニルピペラジニルカルボニル) ベンゾフラン610mg (収率64%)を製造した。

【0072】次にこの5-(4-フェニルピペラジニルカルボニル) ベンゾフラン610mgを酢酸エチルに溶解して溶液とし、この溶液に7%塩化水素含有酢酸エチル溶液を加え、析出した固体を濾取して5-(4-フェニルピペラジニルカルボニル) ベンゾフラン・塩酸塩690mgを得た。

【0073】融点: 170~172℃

NMR δ (DMSO- d_6): 3.35 (4H, br s), 3.72 (4H, br s), 7.03 (2H, m), 7.33-7.44 (5H, m), 7.68 (1H, d), 7.99 (1H, d), 8.09 (1H, d)

【0074】

【実施例3】 5-[4-(3-クロロフェニル) ピペラジニルカルボニル] ベンゾフラン (化合物3)・塩酸塩の製造

5-ベンゾフランカルボン酸を600mgと、1-(2-メトキシフェニル) ピペラジン2.8gの代わりに1-(3-クロロフェニル) ピペラジン650mgとを用いて実施例1の(4)と同様な方法で5-[4-(3-クロロフェニル) ピペラジニルカルボニル] ベンゾフラン460mg (収率41%)を製造した。

【0075】次にこの5-[4-(3-クロロフェニル) ピペラジニルカルボニル] ベンゾフラン460mgを酢酸エチルに溶解して溶液とし、この溶液に7%塩化水素含有酢酸エチル溶液を加え、析出した固体を濾取して5-[4-(3-クロロフェニル) ピペラジニルカルボニル] ベンゾフラン・塩酸塩510mgを得た。

【0076】融点: 168~170℃

NMR δ (DMSO- d_6): 3.24 (4H, br s), 3.60 (4H, br s), 6.84 (1H, d), 6.94-7.02 (3H, m), 7.19 (1H, t), 7.38 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.09 (1H, d)

【0077】

【実施例4】 5-[4-(4-メトキシフェニル) ピペラジニルカルボニル] ベンゾフラン (化合物4)の製造

5-ベンゾフランカルボン酸を0.95gと、1-(2-

メトキシフェニル) ピペラジン2.8gの代わりに1-(4-メトキシフェニル) ピペラジン1.20gとを用いて実施例1の(4)と同様な方法で5-[4-(4-メトキシフェニル) ピペラジニルカルボニル] ベンゾフラン1.30g (収率73%)を製造した。

【0078】融点: 125~126℃

NMR δ (CDCl₃): 3.09 (4H, br s), 3.77 (3H, s), 3.84 (4H, br s), 6.81-6.94 (5H, m), 7.40 (1H, dd), 7.55 (1H, d), 7.71 (1H, dd)

【0079】

【実施例5】 5-[4-(2-クロロフェニル) ピペラジニルカルボニル] ベンゾフラン (化合物5)の製造
5-ベンゾフランカルボン酸を2.5gと、1-(2-メトキシフェニル) ピペラジン2.8gの代わりに1-(2-クロロフェニル) ピペラジン3.0gとを用いて実施例1の(4)と同様な方法で5-[4-(2-クロロフェニル) ピペラジニルカルボニル] ベンゾフラン500mg (収率36%)を製造した。

【0080】融点: 175~176℃

NMR δ (CDCl₃): 3.06 (4H, br s), 3.71 (2H, br s), 3.96 (2H, br s), 6.82 (1H, d), 6.82-7.01 (2H, m), 7.01-7.21 (2H, m), 7.24-7.27 (2H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.56 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.71 (1H, d)

【0081】

【実施例6】 7-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジニルカルボニル] ベンゾフラン (化合物6)の製造

【0082】(1) 7-プロモベンゾフランの製造
5-プロモフェノール35.0gの代わりに2-プロモフェノール25.0gと、プロモジエチルアセタール28.6gとを用いて実施例1の(1)と同様な方法で7-プロモベンゾフラン16.1g (収率58%)を油状物として得た。

【0083】NMR δ (CDCl₃): 6.83 (1H, d), 7.11 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.68 (1H, d)

【0084】(2) 7-シアノベンゾフランの製造
5-プロモベンゾフラン18.0gの代わりに前記(1)で得られた7-プロモベンゾフラン15.0gと、シアニ化銅8.0gとを用いて実施例1の(2)と同様な方法で7-シアノベンゾフラン9.8g (収率90%)を製造した。

【0085】融点: 57~58℃

NMR δ (CDCl₃): 6.88 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.61 (1H, dd), 7.76

(1H, d), 7.85(1H, dd)

【0086】(3) 7-ベンゾフランカルボン酸の製造
5-シアノベンゾフラン13.0gの代わりに前記

(2)で得られた7-シアノベンゾフラン9.8gを用いて実施例1の(3)と同様な方法で7-ベンゾフランカルボン酸10.3g(収率92%)を製造した。

【0087】融点: 160~161℃

NMR δ (DMSO- d_6): 7.08(1H, d), 7.38(1H, dd), 7.88(1H, d), 7.94(1H, d), 8.13(1H, d), 13.20(1H, brs)

【0088】(4) 7-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフランの製造
5-ベンゾフランカルボン酸2.0gの代わりに前記

(3)で得られた7-ベンゾフランカルボン酸500mgを用いて実施例1の(4)と同様な方法で目的の7-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフラン730mg(収率70%)を製造した。

【0089】融点: 91~92℃

NMR δ (CDCl₃): 3.04(2H, brs), 3.21(2H, brs), 3.55(2H, brs), 3.87(3H, s), 4.09(2H, brs), 6.82(1H, d), 6.88-7.05(4H, m), 7.30(1H, dd), 7.41(1H, d), 7.66-7.68(2H, m)

【0090】

【実施例7】 5-クロロ-7-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物7)の製造

(1) 5-クロロ-7-プロモベンゾフラン-2-カルボン酸の製造

3-プロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド25.0g、ジエチルプロモマロネート50.7g、及び炭酸カリウム44.0gをメチルエチルケトン110ml中で5時間加熱還流した。冷却後、析出した塩を濾去し、濾液を減圧留去して54gの残渣を得た。これを10%硫酸水300ml及び酢酸エチル300mlで順次抽出し、水層を更に酢酸エチル150mlで2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水375mlで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、溶媒を減圧留去して80gの残渣を得た。これにエタノール性10%水酸化カリウム水溶液250mlを加え、1時間加熱還流した後、エタノールを減圧留去した。更に、これに3lの水を加え、加熱溶解した後、熱時濃塩酸を加え、析出した結晶を濾取した。この結晶を水625mlで洗浄後、濾取、乾燥して5-クロロ-7-プロモベンゾフラン-2-カルボン酸24.2g(収率83%)を得た。

【0091】融点: 204~205℃

NMR δ (DMSO- d_6): 7.69(1H, s), 7.87(2H, s)

【0092】(2) 5-クロロ-7-シアノベンゾフランの製造

5-プロモベンゾフラン18.0gの代わりに前記

(1)で得られた5-クロロ-7-プロモベンゾフラン-2-カルボン酸を18.0gと、シアン化銅8.2gとを用いて実施例1の(2)と同様な方法で5-クロロ-7-シアノベンゾフラン6.6g(収率57%)を得た。

【0093】融点: 133~134℃

NMR δ (CDCl₃): 6.84(1H, d), 7.58(1H, d), 7.80(1H, d), 7.82(1H, d)

【0094】(3) 5-クロロ-7-ベンゾフランカルボン酸の製造

5-シアノベンゾフラン13.0gの代わりに前記

(2)で得られた5-クロロ-7-シアノベンゾフラン5.8gを用いて実施例1の(3)と同様な方法で5-クロロ-7-ベンゾフランカルボン酸5.8g(収率90%)を製造した。

【0095】融点: 215~216℃

NMR δ (DMSO- d_6): 7.04(1H, d), 7.76(1H, d), 8.01(1H, d), 8.18(1H, d), 13.51(1H, brs)

【0096】(4) 5-クロロ-7-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフランの製造

5-ベンゾフランカルボン酸2.0gの代わりに前記

(3)で得られた5-クロロ-7-ベンゾフランカルボン酸500mgを用いて実施例1の(4)と同様な方法で目的の5-クロロ-7-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフラン670mg(収率71%)を製造した。

【0097】融点: 139~141℃

NMR δ (CDCl₃): 3.03(2H, brt), 3.19(2H, brt), 3.54(2H, brt), 3.87(3H, s), 4.06(2H, brt), 6.78(1H, d), 6.87-7.08(4H, m), 7.38(1H, d), 7.63(1H, d), 7.69(1H, d)

【0098】

【実施例8】 2-(N'-アセチルヒドラゾノ)メチル-5-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物8)の製造

【0099】(1) 5-プロモ-2-エトキシカルボニルベンゾフランの製造

5-プロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド25.0g、ジエチルプロモマロネート50.0g、及び炭酸カリウム51.4gをメチルエチルケトン100ml中で

5時間加熱還流した。冷却後、析出した塩を濾去し、濾液を減圧留去し、得られた残査を10%硫酸水300ml及び酢酸エチル300mlで順次抽出し、水層を更に酢酸エチル150mlで2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水375mlで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた残査をn-ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒(容量比で20:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離して5-プロモ-2-エトキシカルボニルベンゾフラン28.2g(収率90%)を得た。

【0100】融点: 59~60℃

NMR δ (CDCl₃): 1.42(3H, t), 4.44(2H, q)

7.45(1H, s), 7.46(1H, d)

7.53(1H, dd), 7.81(1H, d)

【0101】(2) 5-シアノ-2-エトキシカルボニルベンゾフランの製造

5-プロモベンゾフラン18.0gの代わりに前記

(1)で得られた5-プロモベンゾフラン-2-エトキシカルボニルベンゾフランを13.0gと、シアン化銅5.1gとを用いて実施例1の(2)と同様な方法で5-シアノ-2-エトキシカルボニルベンゾフラン1.1g(収率47%)を油状物として得た。

【0102】NMR δ (CDCl₃): 1.44(3H, t), 4.47(2H, q), 7.57(1H, s), 7.71(2H, m), 8.07(1H, d)

【0103】(3) 5-シアノ-2-ヒドロキシメチルベンゾフランの製造

前記(2)で得られた5-シアノ-2-エトキシカルボニルベンゾフラン11.1g及び水酸化ナトリウム2.1gに水50ml及びエタノール50mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、エタノールを留去し、残査を水に溶解した。この溶液に濃塩酸を加えた後、テトラヒドロフランで抽出した。このテトラヒドロフラン溶液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、10.0gの残査を得た。残査にトリエチルアミン12.3ml及びテトラヒドロフラン200mlを加え、氷冷下クロロ炭酸エチルを適下した後、30分間室温で撹拌した。析出したトリエチルアミン塩酸塩を濾去し、濾液(テトラヒドロフラン溶液)を、水素化ほう素ナトリウム6.1gの水200ml溶液に氷冷下適下し、室温で3時間撹拌した。得られた反応液に氷冷下1N塩酸300mlを適下し、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残査をn-ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒(容量比で1:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-シアノ-2-ヒドロキシメチルベンゾフラン5.8g(収率62%)を得

た。

【0104】融点: 105~108℃

NMR δ (CDCl₃): 2.06(1H, brs), 4.82(2H, s), 6.74(1H, s), 7.55(1H, s), 7.90(1H, s)

【0105】(4) 2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-ベンゾフランカルボン酸の製造

ビリジン32mlのジクロロメタン400ml溶液にクロム酸20.0gを加え、15分後に前記(3)で得られた5-シアノ-2-ヒドロキシメチルベンゾフラン

5.8gを加え、室温で15分間撹拌した。上清をデカントして取り、残査をジクロロメタンで洗浄し、この溶液を上清と合わせて1N水酸化ナトリウム溶液、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残査にトルエン100ml、エチレングリコール3.10g、p-トルエンスルホン酸100mgを加え、ディーン・スタークトラップで水を除きながら、2時間加熱還流した。得られた反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残査にエチレングリコール60ml、水60ml、及び水酸化カリウム6.60gを加え、1時間加熱還流した。得られた反応液を氷冷下1N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、n-ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で再結晶して2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-ベンゾフランカルボン酸4.30g(収率55%)を得た。

【0106】融点: 300℃以上

NMR δ (CDCl₃): 4.10-4.21(4H, m), 6.11(1H, s), 6.91(1H, s), 7.54(1H, d)

【0107】(5) 2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフランの製造

前記(4)で得られた2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-ベンゾフランカルボン590mgにカルボジイミダゾール410mgを加え、室温で1時間撹拌した後、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン490mgを加え、室温で更に1時間撹拌した。得られた反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残査をn-ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒(容量比で1:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフラン430mg(収率43%)を油状物として得た。

【0108】NMR δ (CDCl₃): 3.02(4

H, brs), 3.63(2H, brs), 3.88(3H, s), 3.98(2H, brs), 4.09-4.20(4H, M), 6.10(1H, s), 6.85-6.94(3H, M), 7.02-7.10(1H, m), 7.40(1H, d), 7.53(1H, d), 7.69(1H, S)

【0109】(6) 2-(N'-アセチルヒドラゾノ)メチル-5-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフランの製造

前記(5)で得られた2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフラン430mgにエタノール20ml及び1N塩酸10mlを加え、50℃で1時間加熱した後、溶媒を留去して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を徐々に加えた。水層を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残査にアセチルヒドラジン90mgを加え、エタノール5ml中で時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残査をジクロロメタン〜メタノール混合溶媒(容量比で20:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的の2-(N'-アセチルヒドラゾノ)メチル-5-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフラン300mg(収率60%)を得た。

【0110】融点: 194~195℃
NMR δ (CDCl₃): 1.65(3H, s), 2.44(3H, s), 3.10(4H, brs), 3.65(2H, brs), 4.02(2H, brs), 6.88-7.02(5H, m), 7.48(1H, d), 7.54(1H, d), 7.72(1H, s), 7.82(1H, s), 10.01(1H, brs)

【0111】

【実施例9】 5-[3-{4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル}プロピオニル]ベンゾフラン(化合物9)の製造

(1) 5-アセチル-2-エトキシカルボニルベンゾフランの製造

2-エトキシカルボニルベンゾフラン10.0gと、アセチルクロライド41.0gのジクロロメタン100ml溶液を氷冷下、塩化アルミニウム53.0gのジクロロメタン200ml懸濁液に適下し、1時間室温で攪拌した後、12時間加熱還流した。得られた反応液を氷水に徐々に加えた。この反応処理液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残査をn-ヘキサン〜酢酸エチル混合溶媒(容量比で10:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-アセチル-2-エトキシカルボニルベンゾフラン11.0gを油状物として得た。

【0112】NMR δ (CDCl₃): 1.45(3H, t), 2.68(3H, s), 4.47(2H, q), 7.60(1H, s), 7.64(1H, s), 8.09(1H, d), 8.33(1H, d)

【0113】(2) 5-アセチルベンゾフランの製造
前記(1)で得られた5-アセチル-2-エトキシカルボニルベンゾフラン3.15g及び水酸化ナトリウム1.14gにエタノール15ml及び水15mlを加え、1時間加熱還流した。得られた反応液を1N塩酸で酸性にし、析出した結晶を濾取し、水洗した。この結晶に銅粉100mg及びキノリン10mlを加え、1時間加熱還流した。得られた反応液を冷却後、酢酸エチルを加え、有機層を6N塩酸で3回、次いで飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残査をn-ヘキサン〜酢酸エチル混合溶媒(容量比で10:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-アセチルベンゾフラン850mgの結晶を得た。

【0114】融点: 39~41℃

NMR δ (CDCl₃): 2.66(3H, s), 6.86(1H, s), 7.54(1H, d), 7.69(1H, s), 7.95(1H, d), 8.26(1H, s)

【0115】(3) 5-[3-{4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル}プロピオニル]ベンゾフランの製造

1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン1.70gのエタノール10ml溶液に濃塩酸1.5mlを加え、室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。得られた残査にパラホルムアルデヒド600mg、濃塩酸0.02ml、及び前記(2)で得られた5-アセチルベンゾフラン1.08gの95%エタノール10ml溶液を加え、10時間加熱還流した。得られた反応液を冷却した後、溶媒を留去し、残査を1N水酸化ナトリウムで希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残査をn-ヘキサン〜酢酸エチル混合溶媒(容量比で2:1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して目的の5-[3-{4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル}プロピオニル]ベンゾフランの結晶1.45g(収率69%)を得た。

【0116】融点: 132~133℃

NMR δ (CDCl₃): 2.77(4H, brs), 2.96(2H, t), 3.13(4H, brs), 3.31(2H, t), 3.87(3H, s), 6.85-6.92(2H, m), 6.94-7.03(3H, m), 7.56(1H, d), 7.70(1H, d), 7.98(1H, dd), 8.29(1H, d)

一方、参考例として化4の置換基が2-、又は3-位に結合したベンゾフラン誘導体(従来品)を次のようにし

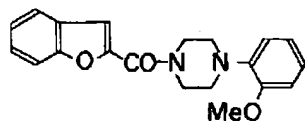
て製造した。

【0117】

【参考例1】 下記化9の2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフラン(化合物10)の製造

【0118】

【化9】



【0119】 5-ベンゾフランカルボン酸2.0gの代わりに2-ベンゾフランカルボン酸810mgと、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン1.13gとを用い、また再結晶溶媒としてメタノールを用いて実施例1の(4)と同様の方法で2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフラン1.54g(収率92%)を製造した。

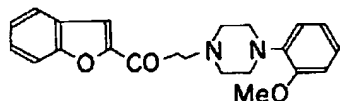
【0120】 融点: 161~163℃

【0121】

【参考例2】 下記化10の2-[3-{4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル}プロピオニル]ベンゾフラン・2塩酸塩(化合物11)の製造

【0122】

【化10】



【0123】 1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン1.26gと、5-アセチルベンゾフラン1.08gの代わりに2-アセチルベンゾフラン800mgと、パラホルムアルデヒド440mgとを用いて実施例9の(3)と同様の方法で2-[3-{4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル}プロピオニル]ベンゾフランを製造した後、これを塩化水素含有酢酸エチル溶液で処理して2塩酸塩の結晶1.17g(収率59%)を得た。

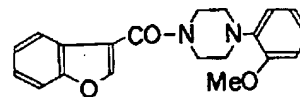
【0124】 融点: 185~187℃

【0125】

【参考例3】 下記化11の3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフラン・塩酸塩(化合物12)の製造

【0126】

【化11】



【0127】 5-ベンゾフランカルボン酸2.0gの代わりに3-ベンゾフランカルボン酸370mgと、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン520mgとを用い、実施例1の(4)と同様の方法で3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルカルボニル]ベンゾフランを製造した後、これを塩化水素含有酢酸エチル溶液で処理して塩酸塩の結晶720mg(収率85%)を得た。

【0128】 融点: 205~207℃

次に以上のようにして得られたベンゾフラン誘導体の抗高血圧作用及び脂質低下作用について下記試験を行った。

【0129】

【試験例1】 抗高血圧作用の試験

試験前日にエーテル麻酔下で高血圧自然発症ラット(SHR)の尾動脈より腹部大動脈内に血圧測定用のポリエチレンカテーテルを挿入した後、個別ケージに入れ、尾を固定した。無麻酔下、半拘束状態で血圧を圧トランスデューサー(TP-400T; 日本光電社製)を用いて測定した。心拍数は血圧の静脈より心拍計(AT-601G; 日本光電社製)を用いて求めた。

【0130】 試験化合物をTween 80(シグマ社製界面活性剤の商品名)の1.5%水溶液に懸濁し、10ml/kgの用量でSHRに経口投与した。結果を表1に示す。

【0131】

【表1】

化合物 No.	用量(mg/kg, p.o.)	最大降圧量* (mmHg)
1	30	-27.9±12.7
	100	-62.3±7.0
9	3	-18.5±3.9
	10	-64.1±7.2

* 投与前を0とした変化量で、平均値±S.E.

【0132】 この表から判るように、本発明の試験化合物はSHRの血圧を用量依存的に降下させた。

【0133】これに対し、2-、又は3-位の置換体である参考例の化合物10、11、12は公知の化合物であるが、100mg/kgの用量でもSHRの血圧を変化させることはできなかった。

【0134】

【試験例2】 高抗脂血症作用の試験

6週齢のゴールデンシリアンハムスターを1群6～8匹で用い、高抗脂血症作用の試験を行った。試験化合物を投与する投与群及び試験化合物を投与しない対照群にはコレステロール1%及びコール酸0.5%含有飼料（オリエンタル酵母工業社製）を与え、高脂血症を起こさせた。また無処置対照群として正常固形飼料〔MF（オリ

エンタル酵母工業社製）〕を与えた群を用意した。

【0135】試験化合物はTween 80の1.5%水溶液に懸濁した。溶媒又は試験化合物はコレステロール含有飼料に変えると同時に投与を開始し、1日1回10mg/kgの用量で5日間経口投与した。最終投与後、3時間目にネブプター麻酔下で腹部下行大静脈より採血し、血清を採取して血清中の総コレステロール（TC）をアッセイキット（協和メデックス社製）を用いて酵素法により測定し、TC上昇抑制率を下記式から算出した。

【0136】

【数1】

$$TC \text{ 上昇抑制率} = 100 - \frac{(\text{試験化合物投与群TC} - \text{無処置対照群TC})}{(\text{対照群TC} - \text{無処置対照群TC})} \times 100$$

【0137】結果を表2に示す。

【表2】

【0138】

化合物 No.	用量(mg/kg, p.o.)	例 数	TC上昇抑制率 (%)
1	30	6	0
	100	8	51
9	10	6	36
	30	7	66

【0139】この表から判るように、本発明の試験化合物は用量依存的にTC上昇を抑制した。

【0140】

【発明の効果】本発明のベンゾフラン誘導体は、優れた

抗高血圧作用と共に、高脂質低下作用を有するので、優れた抗高血圧剤としてばかりでなく、狭心症、心筋梗塞、心不全等の虚血性疾患の予防又は治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶
C07D 307/81

識別記号 庁内整理番号

F I
C07D 307/81

技術表示箇所

(72) 発明者 内田 晶子
神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地三菱化成株式会社総合研究所内

(72) 発明者 宮嶋 千玲
神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地三菱化成株式会社総合研究所内

(72) 発明者 高柳 久男
神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地三菱化成株式会社総合研究所内

(72) 発明者 謝 人明
中華人民共和国西安市西華門20号陝西省中医薬研究院内

(72) 発明者 湯 臣康
中華人民共和国西安市西華門20号陝西省中医薬研究院内

(72) 発明者 許 青媛
中華人民共和国西安市西華門20号陝西省中医薬研究院内

(72) 発明者 王 長岱
中華人民共和国西安市西華門20号陝西省中医薬研究院内